Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin 65

Direktor: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r

Penicillin-Teststudien an Patienten der Universitäts-Hautklinik Berlin

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hildburg Finkelmeyer, geb. Pilz
aus Dessau

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0106

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin 65

Direktor: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r

Penicillin-Teststudien an Patienten der Universitäts-Hautklinik Berlin

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hildburg Finkelmeyer, geb. Pilz

aus Dessau

Referent: Professor Dr. med. Franz K l a s c h k a

Korreferent: Professor Dr. med. Günter S t ü t t g e n

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am: 27. 4. 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Einleitung:

Penicillin ist wegen seiner überlegenen antibakteriellen Wirksamkeit und ausgezeichneten Verträglichkeit nach wie vor das klinisch am häufigsten verordnete Antibioticum (de WECK), Einziges Risiko ist die Gefahr der Sensibilisierung. In den USA, wo Penicillin als Antibioticum seit 1941 Verwendung findet, beobachtete man bald eine Zunahme der Penicillin-Allergien. Die Zahl der nach de WECK (1967) durch Penicillin hervorgerufenen allergischen Reaktionen war ebenso hoch, wie die gegen alle anderen Pharmaca zusammen.

Hinsichtlich der Sensibilisierungsquote nach i.m. Applikation schwanken die Angaben zwischen 0,6 und 10% (FERNSTRÖM, 1959). Für Depot-Penicilline (z. B. Procain-Pc) wird von BURCKHARDT 1962 eine Quote von 1 bis 3% angenommen; FERNSTRÖM glaubt, 50% der allergischen Reaktionen nach Penicillin-Applikation auf eine Reaktion gegen Procain zurückführen zu können, eine heute keineswegs vertretbare Vorstellung. Die Quote von 1 bis 3% gilt auch für Antihistamin-Penicilline. Die höchste Sensibilisierungsquote wird allerdings bei lokaler Anwendung erreicht (5 bis 12%, SCHULZ, 1965); die Applikation von Penicillinpuder und -salben ist daher obsolet geworden.

Als klinische Manifestation der Penicillin-Allergie kennt man praktisch alle Formen des Exanthems; neben scarlatiformen, morbilliformen und makulopapulösen Bildern sind es überwiegend urticarielle Reaktionen, und zwar solche vom "Serum-Typ" (Auftreten 1 bis 3 Wochen post injectionem), zuweilen mit Gelenkbeteiligung, Fieber und Polyneuritis. Urticarielle Exantheme treten in 80% der Fälle auf, gegenüber 7% allergischer Sofortreaktionen in Form einer generalisierten Urticaria, Quincke-Oedem und anaphylaktischem Schock (SCHULZ). Allergische Manifestationen vom Spättyp, insbesondere Ekzeme, treten in ca. 6% der Fälle auf. Lebensbedrohliche Reaktionen werden, wenn auch selten, in Form einer Purpura, Erythrodermie oder eines LYELL-Syndroms beobachtet.

Von FEINBERG wurden im Jahre 1961 allein in den USA 300 Todesfälle auf Penicillin-Anaphylaxie zurückgeführt. Tatsächlich dürften es aber weit mehr sein, da nicht alle Fälle erkannt und publiziert wurden. Nach An-

gaben der World Health Organization (WHO) (1960) kommt ein Todesfall auf 69 500 mit Penicillin behandelte Patienten. Von de WECK, wohl einem der besten Kenner der Penicillin-Allergie, werden "schwere Zwischenfälle" nach Penicillingabe mit 0,1 bis 0,3% allergische Manifestationen überhaupt mit 1 bis 3% angegeben.

Als Antikörper kennt man bei der Penicillin-Allergie neben den im Serum nachweisbaren Praezipitinen bzw. Agglutininen und gewebsständigen Reaginen, auch die für Reaktionen vom Spättyp verantwortlichen zellulären Antikörper (Immunozyten). Über die Struktur des Penicillinantigens geben die Arbeiten von PARKER, EISEN, LEVINE, de WECK et al. detaillierte Hinweise. Danach dürfte das Penicillinantigen-Molekül in erster Linie eine Penicilloyl-Protein-Verbindung darstellen. Eine Übersicht über die Struktur der möglichen Antigene gibt Tabelle 1.

Eine der brennendsten Fragen in der ärztlichen Praxis ist die Nachweisbarkeit der Penicillin-Allergie mittels Tests in vivo und in vitro. Als in vitro-Tests kennt man insbesondere

1. den Hämagglutinationstest zum Nachweis serumständiger Antikörper,
2. den indirekten Degranulationstest basophiler Zellen nach SHELLEY,
3. den Lymphozytenstimulierungstest.

Diese Methoden sind zum Teil zeitraubend und wenig zuverlässig, daher von geringer praktischer Bedeutung und für den täglichen Routinebetrieb nicht ohne weiteres anwendbar.

Die im Hauttest reproduzierbare Antigen-Antikörper-Reaktion birgt zwar ein gewisses Risiko in sich, gibt jedoch häufig Aufschluß über den jeweils vorhandenen Sensibilisierungsgrad bzw. über die für allergische Reaktionen relevanten fixen Antikörper, die sogenannten Reagine, und eventuelle Reaktionen vom Spättyp.

Nach Untersuchungen von de WECK zeigen nur 20 bis 30% der Patienten mit anamnestisch wahrscheinlicher Penicillin-Allergie ein positives Testergebnis. Auf der Suche nach einem optimalen Testantigen erwies sich ein an Polylysine gebundener Penicilloylrest als risikofreie, gut wirksame Testsubstanz. Mit Penicilloyl-Polylysin (PPL) werden bei

anamnestisch zu vermutender Penicillin-Allergie bis zu 70% positive Testergebnisse erzielt. Da Penicilloyl-Polylysin selbst weder zu sensibilisieren, noch schwere Schockreaktionen auszulösen vermag, findet es als Testantigen weite Verbreitung in der Testpraxis.

Der individuelle Nachweis einer Penicillin-Allergie wird durch die Vielzahl der im Handel befindlichen Penicillin-Arten erschwert. Neben dem primär von FLEMING (1929) entdeckten Penicillin wurden inzwischen Depotformen, z. B. Procain- bzw. Benzathin-Penicilline, entwickelt. Nach Aufnahme der fabrikmäßigen Herstellung stieg die Penicillin-Produktion in den USA von 1,8 kg (1941/42) auf mehr als 5 t (1945) und 375 t (1957); sie liegt gegenwärtig bei 800 bis 1 000 t im Jahr.

Die Isolierung der 6-Aminopenicillansäure (6-APS) durch BATCHELOR et al. 1959 ermöglichte die Entwicklung einer Reihe halbsynthetischer Penicilline. Letztere bieten gegenüber den biosynthetischen Penicillinen den Vorteil der Säurestabilität, der Penicillinasefestigkeit und eines hohen Eiweißbindungsvermögens, sie lassen sich oral zuführen und zeigen Wirksamkeit im gramnegativen Bereich. Einige Angaben über die Eigenschaften der bekannten halbsynthetischen Penicilline und ihre Struktur sind den Tabellen 2 und 3 zu entnehmen.

Einer weiteren Klärung bedarf die in der ärztlichen Praxis immer wieder auftretende Frage, ob und inwieweit bei Patienten mit nachgewiesener Allergie gegen parenteral verabfolgte lösliche Penicillin G-Na- bzw. entsprechende Depot-Penicillin-Präparate die orale Applikation halbsynthetischer Penicillin-Derivate empfohlen oder vertreten werden kann. Als Beitrag zum Problem einer möglichen bzw. mehr oder weniger obligaten Gruppenreaktion gegen verschiedene Penicillin-Präparate wurden bei Penicillin-Allergikern der Hautklinik der FU Berlin simultane Hauttests mit einigen bekannten halbsynthetischen Penicillinen durchgeführt. In diesem Zusammenhang war die Zahl und Zusammensetzung der im Testlabor der Hautklinik während der letzten 6 Jahre getesteten Penicillin-Allergikern von Interesse, zeigte diese Patientengruppe doch eine zahlenmäßig bemerkenswerte Zunahme.

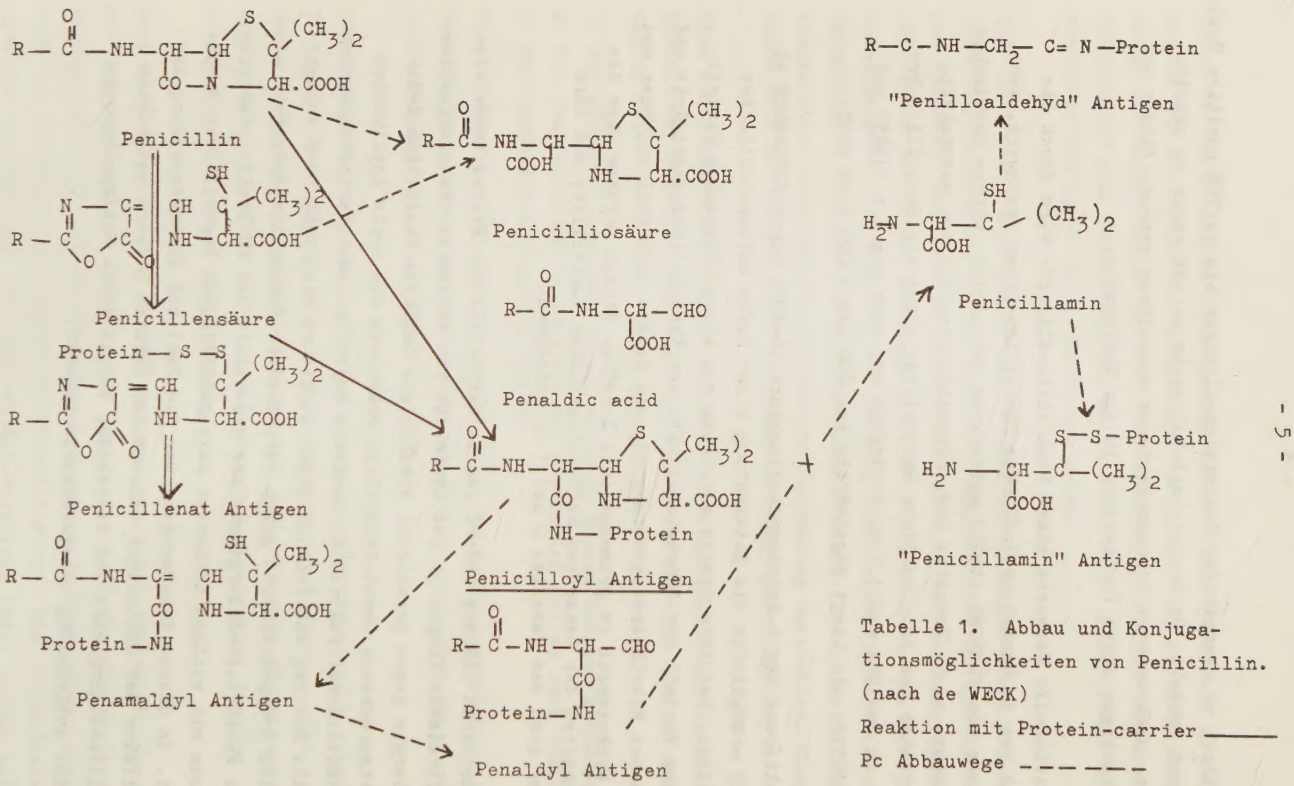


Tabelle 1. Abbau und Konjugationsmöglichkeiten von Penicillin. (nach de WECK)

Reaktion mit Protein-carrier ———

Pc Abbauwege – – – – – –

Tabelle 2. Überblick über die Eigenschaften verschiedener Penicilline (nach AUHAGEN und WALTER)

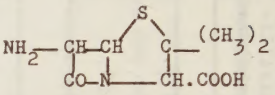
generic name Warenname	EW-Bindung bei 37°C u. 2 - 4 / ml	Penicillinase-Stabilität	Säure-Stabilität	Einheiten/mg 1000 E = mg	Antibakterielle Wirksamkeit (relativ) Gram-pos.	Gram-neg.	Penicillinasebildner	Applikationsart
I. biosynthetische Penicilline								
Benzyl-Pc (Pc G)	40 - 50%	-	-	0,599 1670	1	1	1	parenteral lokal
Phenoxymethyl-Pc (Pc V)	55%	-	+++ / ++++	1699 0,589	0,5 - 1,5	0,5	< 1	oral
II. halbsynthetische Penicilline								
Phenethicillin Oralopen Wz Pen-200 Wz	70%	+	+++	1479 0,676	0,5	< 0,5	1,5	oral
Propicillin Baycillin Wz	80 - 85%	++	+++	1429 0,700	0,3 - 0,5	< 0,5	> 4 - 15	oral
Oxacillin Stapenor Wz Cryptocillin Wz	85 - 90%	+++/++++	+	1483 0,674	0,1	< 0,5	> 250	oral
cloxacillin Dicloxacillin				1248 / 1164 0,801/0,859				oral
Methicillin cinopenil Wz	35%	++++	-	1479 / 0,676	0,01-0,025	< 0,5	> 50	parenteral
Ampicillin Binotal Wz	10%	-	++++	1703 / 0,587	0,25-0,5	10	< 1	oral

Wz = eingetragenes Warenzeichen

Tabelle 3. Penicilline und ihre Strukturformeln

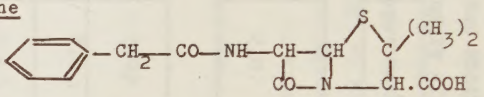
A. Grundsubstanz

6-Aminopenicillansäure
(6-APS)

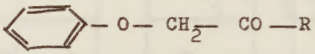


B. biosynthetische Penicilline

1. Benzyl-Penicillin
(Penicillin G)

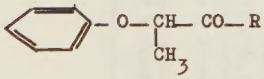


2. Phenoxmethyl-Penicillin
(Penicillin V)

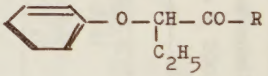


C. halbsynthetische Penicilline

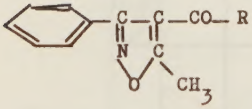
1. Phenethicillin
(Phenoxyaethyl-Pc)



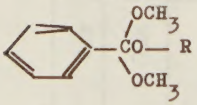
2. Propicillin
(Phenoxypropyl-Pc)



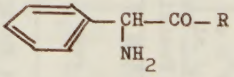
3. Oxacillin
(5-methyl, 3-phenyl, isoxazolyl-Pc)



4. Methicillin
(2,6 Dimethoxyphenyl-Pc)



5. Ampicillin
(Aminobenzyl-Pc)



Eigene Untersuchungen:

A. Häufigkeit der Penicillin-Allergie im Patientengut der Hautklinik der FU Berlin von 1962 bis 1967.

In der Zeit von 1962 bis 1967 erschienen in der Universitäts-Hautklinik insgesamt 449 Patienten zur Durchführung eines Penicillin-Tests. Die Zahl der Testpatienten, die vornehmlich aus der Hautklinik und Poliklinik, zu einem kleineren Teil aus anderen Krankenhäusern oder Arztpraxen kamen, stieg von 29 im Jahre 1962 auf 143 im letzten Beobachtungsjahr. Von den insgesamt getesteten 449 Patienten entfallen auf die zweite Hälfte des Berichtszeitraumes, die Jahre 1965/67, allein 347 Patienten. Der Hauttest wurde überwiegend als Scarifikation und Intradermal-Injektion ausgeführt; ein knappes Fünftel der Untersuchungen blieb auf den Epicutantest beschränkt. Schilderung der Testmethodik s. Tabelle 10.

Einen Überblick über die im Beobachtungszeitraum durchgeführten Penicillin-Tests und deren Ergebnisse gibt Tabelle 4. Positive Ergebnisse wurden 1962 in etwa einem Viertel der Fälle erhalten, von 1963 bis 1966 bewegten sich die positiven Werte bereits im Bereich eines Drittels der Testfälle, während sie 1967 die knappe Hälfte ausmachten (70 von 143 Patienten). Eine Zunahme der Frequenz der positiven Fälle ist damit unverkennbar. Sie beruht vermutlich auf einer durch sorgfältige Anamnese-Erhebung zunehmend verbesserten Patienten-Auswahl und einer letzthin erweiterten Testmethodik.

Eine Aufteilung der Patienten mit insgesamt 160 positiven Testergebnissen nach Alter und Geschlecht ergibt folgendes Bild (Tabelle 5): Männer überwiegen (Faktor 1,6); zwei Drittel der positiven Fälle (104) entfallen recht gleichmäßig auf die Altersstufen 20 bis 29, 30 - 39 und 40 bis 49 Jahre, 29 Fälle auf die 50- bis 59jährigen, 15 auf die 60- bis 69jährigen. Unter 19 bzw. über 70 Jahre alt waren nur 12 Patienten.

Von den insgesamt 160 positiven Tests entfallen 39 auf den Scratchtest mit 200 E Penicillin G-Na; dicht gefolgt von Intracutantests mit

2 oder 20 E Penicillin G-Na (36 bzw. 37 Fälle). Mit diesen 3 Testkonzentrationen wurden bei 112 Patienten positive Ergebnisse erhalten, also bei gut zwei Dritteln der positiven Fälle. Die mit Penicilloyl-Polylysin durchgeführten Tests der Jahre 1966/67 zeigten 26 von 108 positiven Erstreaktionen, also etwa ein Viertel. Eine Übersicht darüber gibt Tabelle 6.

Die Aufschlüsselung der Testergebnisse mit Penicilloyl-Polylysin läßt folgendes erkennen: In den Jahren 1966/67 wurden bei Testung mit allen verfügbaren Testsubstanzen in 90 Fällen positive Testergebnisse erhalten; von diesen hatten 60 auch auf Penicilloyl-Polylysin, das sind zwei Drittel, positive Reaktionen. Von den 90 positiven Testfällen zeigten 17 Patienten, das entspricht einem Fünftel, allein positive Penicilloyl-Polylysin-Reaktionen. Diese Fälle sind vor Beginn der Anwendung von Penicilloyl-Polylysin, Anfang 1966, dem Nachweis entgangen. Andererseits waren 29 Fälle, also ein Drittel, nur positiv auf Penicillin G-Na.

Vor 1966 wurden bei 187 Patienten in Testungen ohne Penicilloyl-Polylysin 61 positive Fälle registriert, später, nach zusätzlicher Testung mit Penicilloyl-Polylysin, waren es 90 von 194 Testfällen. Bei Hauttestung ohne Penicilloyl-Polylysin wurden also 32% positive Ergebnisse erhalten, mit Penicilloyl-Polylysin jedoch 46%.

Von allen 194 mit Penicilloyl-Polylysin getesteten Patienten reagierten auf diese Substanz 60 eindeutig positiv, mithin eine Rate von 32%. Weitere 14% (Differenz zu den insgesamt erfaßten positiven Fällen 1966/67) waren gegen Penicilloyl-Polylysin negativ, ließen sich also nicht mit Penicilloyl-Polylysin erfassen. In Tabelle 7 sind die Testergebnisse mit Penicilloyl-Polylysin zusammengefaßt.

Die Testung wurde stets bei Patienten durchgeführt, die vorher eine für eine Penicillin-Allergie sprechende Symptomatik aufgewiesen hatten. Von insgesamt 107 Patienten konnten 16 über eine Penicillin-Behandlung keine verwertbaren Angaben machen, weitere 41 Patienten wußten nur, "innerhalb der letzten Jahre irgendein Penicillin" bekommen zu

haben; auch die Applikationsart konnte bei diesen Patienten nicht eruiert werden. Genügend genaue Angaben waren von 50 Patienten zu erhalten. Diese Patientengruppe wird in der Tabelle 8 nach der Art der verabreichten Penicillin-Präparate und/oder deren Zusatzstoffe aufgeschlüsselt. 21 von 50 Patienten hatten wasserlösliche Penicilline, die übrigen Patienten Depotpräparate, meist i. m. injiziert, erhalten; der Anteil der letzteren Penicillin-Präparate überwiegt mithin. In den beiden Patientengruppen ließ sich mit der geschilderten Testmethodik bei 7 bzw. 10 Patienten, d. h. bei jeweils etwa einem Drittel, eine Penicillin-Allergie verifizieren. Die Sensibilisierungsquote erscheint hier unabhängig von der Form der Penicillin-Präparate.

Das klinische Bild der Penicillin-Allergie der 1966 getesteten Patientengruppe wurde an Hand der vorliegenden Krankengeschichten aufgeschlüsselt, wobei der Sicherheitsgrad der anamnestischen Angaben über die vorausgegangene Penicillin-Applikation berücksichtigt wurde (Tabelle 9). Am häufigsten sind Erscheinungen vom Typ der Serumkrankheit (68%), es folgen mit großem Abstand Sofortreaktionen (14%), hyperergische Phänomene, Purpura, Erythrodermie-Reaktionen und LYELL Syndrom (11%), ferner allergische Spätreaktionen (8%).

Das Bild der Serumkrankheit mit Urticaria, Fieber und Gelenkschwellungen überwiegt also bei weitem (zwei Drittel); es sei darauf hingewiesen, daß hierbei hinsichtlich der vorausgegangenen Medikation überwiegend sichere Angaben vorlagen: Von 62 Patienten waren 43 Aussagen als sicher zu bewerten, 10 Aussagen waren unsicher, 9 fraglich. Die geschilderten 62 Fälle vom Typ der Serumkrankheit zeigten aber nur zur knappen Hälfte (26 Patienten) positive Testergebnisse. Auffallenderweise blieben 23 Patienten, die sichere Angaben über vorangegangene Erscheinungen vom Typ der Serumkrankheit machen konnten, im Hauttest völlig negativ. Bei den Patienten mit anderen klinischen Reaktionsformen fanden sich prozentual allerdings noch weniger positive Testergebnisse; Sofortreaktion 4/12, Spätreaktion 2/7 und hyperergische Phänomene - Purpura, Erythrodermie, LYELL-Syndrom - 2/10 (positive Testergebnisse/Gesamtzahl); der Sicherheitsgrad der Aussagen entspricht etwa jenen in der Gruppe von Serumkrankheit.

Tabelle 4. Anzahl der 1962 - 1967 im RVK durchgeführten Penicillin-Testungen, aufgeteilt nach positiven und negativen Ergebnissen.

		1962	1963	1964	1965	1966	1967	insgesamt
neg. Test-Reaktionen	i. c.	16	15	18	43	73	65	230
	e. c.	6	10	11	10	14	8	59
pos. Test-Reaktionen	i. c.	7	11	6	26	34	67	151
	e. c.			2		4	3	9
		29	36	37	79	125	143	449

Tabelle 5. Alter und Geschlecht bei 160 Patienten mit positivem Hauttest.

Testjahr	Pat.-Zahl	m.	w.	Altersgruppen 10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
1962	7	4	3		2		4		1		
1963	11	5	6		4	3	3		1		
1964	8	5	3		3	1		3	1		
1965	26	18	8		6	7	2	8	3		
1966	38	21	17		4	14	5	7	4	3	1
1967	70	42	28	5	16	10	20	11	5	2	1
	160	95	65	5	35	35	34	29	15	5	2

Tabelle 6. Testreaktionen in bezug auf Testmethode und Allergen(dosis).

Testart	1962	1963	1964	1965	1966	1967	insgesamt
e. c.			2		4	3	9
Scratsch							
20 EPcG-Na		4		5	4		13
200 EPcG-Na	1	3	1	8	10	16	39
PPL 1 : 1					3	12	15
intracutan							
2 E PcG-Na	3	2	2	8	5	16	36
20 E PcG-Na	3	2	3	5	6	18	37
PPL 1 : 20					3	3	6
PPL 1 : 2					3	2	5
	7	11	8	26	38	70	160

Tabelle 7. Testergebnisse mit Penicilloyl-Polylysin im Vergleich zu Testreaktionen mit Penicillin-G.

1.	1966/67 wurden mit PPL getestet und mit PcG	194	Patienten
	davon waren positiv im Gesamttest	90	"
	positiv auf PPL waren	61	"
	positive Reaktionen nur auf PPL zeigten	17	"
	positive Reaktionen nur auf PcG-Na zeigten	29	"
	positive Reaktionen auf PPL und PcG-Na zeigten	44	"
2.	1962 - 1967 wurden ohne PPL getestet	187	Patienten
	1966 - 1967 wurden mit PPL getestet	194	"
	positive Reaktionen zeigten von 187 Patienten	61 =	33%
	positive Reaktionen zeigten von 194 "(mit PPL)	90 =	46%

3. aus der Gruppe von 194 Testpatienten entfallen von den 90 positiven Reaktionen 61 positive Resultate auf PPL = 68%;

umgerechnet entspricht dieses auf die Gesamtzahl der getesteten Patienten bezogen einem Prozentsatz von = 32%

Tabelle 8. Anamnestische Aufschlüsselung der verabreichten Penicillin-Präparate (bei 107 im Jahr 1966 getesteten Patienten, unterteilt nach positiven und negativen Testresultaten). Von 16 der getesteten Patienten waren keine Angaben übereeine Penicillin-Medikation zu eruieren.

	H_2O-lösliche Penicilline				Depot-Penicilline			nur Aussage über Pc-Medikation vorhanden, ohne Präparatebezeichnung.
	bio-synth.	halbsynth.	Clemizol-Penicillin	Clemizol + Streptomycin	bio-synth. + Procain	Benzathin + Procain	Pc + Streptom. + Procain	
31 Pat. mit pos. Reaktion	3	3	1		4	4	2	14
60 Pat. mit neg. Reaktion	5	3	4	2	6	8	5	27
insgesamt	8	6	5	2	10	12	7	41
	21 = 42%				29 = 58%			

Tabelle 9. Die Penicillin-Allergie in ihrer klinischen Manifestation bei 107 im Jahr 1966 getesteten Patienten. Von 16 der getesteten Patienten waren keine Angaben über Penicillingabe und/ oder klinische Bilder zu erhalten.

		Sofortreaktion	Typ Serumkrankheit	Spätreaktion	hyperergische Phänomene
	Angabe über Pc-Medikation	Urticaria Oedem anaphylakt. Schock Asthma Heuschnupfen	Urticaria Fieber Gelenkschwellung Polyneuritis Nephritis	Kontaktekzem Dermatitis Tuberkulin- Reaktion	Dermatitis exfoliativa fixe Exantheme makulo-papul. Exanthem Erythrodermie Purpura LYELL-Syndrom
34 Pat. mit pos. Reaktion	sicher	4	20		
	unsicher		4	1	
	fraglich		2	1	2
57 Pat. mit neg. Reaktion	sicher	6	23	5	7
	unsicher	1	6		
	fraglich	1	7		1
insgesamt		12 = 14%	62 = 68%	7 = 8%	10 = 11%

B. Teststudien mit halbsynthetischen Penicillinen an ausgewählten Patienten mit Penicillin-Allergie.

Zur Klärung der Frage, ob eine Gruppenallergie zwischen Penicillin G und den halbsynthetischen Penicillinen besteht, wurden Patienten mit positiven Reaktionen gegen Penicillin-G und/oder Penicilloyl-Polylysin mit sechs zur Verfügung stehenden halbsynthetischen Penicillinen getestet. +)

Testpatienten: Die Untersuchungen wurden an Patienten der Hautklinik und -Poliklinik der FU Berlin durchgeführt, die in der Zeit von 1962 bis 1967 eine positive Reaktion gegen Penicillin-G bzw. Penicilloyl-Polylysin bzw. Penicillin-G und Penicilloyl-Polylysin aufgewiesen hatten. Bevorzugt wurden sowohl klinisch, wie auch poliklinisch behandelte Patienten mit stark ausgeprägten positiven Testreaktionen.

Testmethode: Grundsätzlich wurde bei jedem der ausgewählten 18 Patienten eine Penicillin-Testreihe in folgender Weise durchgeführt (s. schematische Darstellung des Testablaufs auf Tabelle 10). Um das Risiko von Testzwischenfällen möglichst miedrig zu halten, wird der Hauttest stufenweise durchgeführt:

1. Scratschtest mit Penicillin G-Na (Konzentration von 10 000 E/ml) und Penicilloyl-Polylysin (Konzentration von 500 mμM/ml = ca. 300 E Penicillin G-Na); daneben werden Procain und physiologische Kochsalzlösung (als Kontrollsubstanz) im Scratsch-Test angewendet. Ist dieser Test nach 10 Min. negativ, schließt sich die intracutane Injektion an.

2. Intracutantest mit Penicillin-G-Na (Konzentration 100 bis 1 000 E PcG-Na), Penicilloyl-Polylysin (25 bis 250 mμM/ml), Procain und physiologische Kochsalzlösung; die Testablösung erfolgt nach 10 Min., 30 Min. und 24 Stunden.

3. Epicutantest zur Aufdeckung einer Penicillin-Allergie vom Typ der allergischen Spätreaktion bzw. einer Ekzem-Allergie; Testsubstanz ist

+) Für die Überlassung von Proben sei der Fa. BAYER bestens gedankt.

1% Penicillin G-Na - Eucerin-Salbe; die Ablesung erfolgt nach 24, 48 und 72 Stunden.

Zeigt der Scratsch- und/oder der Intracutantest ausgeprägte positive Reaktionen, erfolgt nunmehr die Testung mit den halbsynthetischen Penicillinen: Ampicillin, Methicillin, Propicillin, Oxacillin, Phenethicillin sowie 6-Aminopenicillansäure. Diese Substanzen werden intracutan injiziert, ihre Konzentrationen betragen 100 bzw. 500 γ pro ml physiologischer Kochsalzlösung; dies entspricht einer Konzentration von 2 bzw. 10 γ am Testort. Zeigt die geringere Konzentration nach 10 Min. eine negative oder nur schwach positive Reaktion, so wird die höhere Konzentration appliziert. Die Testablesung erfolgt nach 10 Min., 30 Min. und 24 Stunden. Als Kontrollsubstanz dient physiologische Kochsalzlösung.

Testbeurteilung: Der Beurteilung der Reaktionen lagen folgende Kriterien zugrunde (nach SPIER):

___	keine äußeren Reaktionen
(+)	sichtbares Erythem
+	Erythemhof von 1 - 2 cm Durchmesser mit geringer Infiltration der Umgebung, Quaddel deutlich vergrößert.
++	Quaddel ödematös, kräftiges Erythem mit starker Infiltration des umgebenden Gewebes.
+++	Quaddel über 1,5 cm Durchmesser mit Pseudopodien, hochgradiges Erythem.

Testergebnisse: In den Tabellen Nr. 11 - 14 sind die Ergebnisse der Penicillin-Standardtests sowie die Ergebnisse der Wiederholungstests mit 13 Patienten niedergelegt.

Testreaktionen in Abhängigkeit von der Zeit: Das Testintervall variierte zwischen 1 bis 14 Monaten. In nur einem Fall war die primär stark positive Reaktion gegen Penicilloyl-Polylysin bei Wiederholung nach 14 Monaten negativ; bei 2 Patienten zeigte sich ein gegenüber der ersten Testreaktion abgeschwächtes Ergebnis, das Testintervall be-

trug bei diesen Patienten 3 bzw. 5 Monate. Die Testreaktionen der restlichen 10 Patienten hatten sich in einem Zeitraum von 1 bis 10 Monaten nicht wesentlich geändert.

Testergebnisse mit halbsynthetischen Penicillinen: Die Testergebnisse mit halbsynthetischen Penicillinen bei 18 Patienten sind in den Tabellen auf Seite 21/28 zusammengefaßt. Zwischen den zur Testung herangezogenen Substanzen Phenethicillin, Propicillin, Oxacillin, Methicillin und Ampicillin ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Reaktionsquote. Es fanden sich an positiven Reaktionen auf Phenethicillin 10, Propicillin 12, Oxacillin 8, Methicillin 9, Ampicillin 12 Fälle. In keinem der 18 Testfälle zeigte sich eine positive oder auch nur angedeutete Reaktion gegen 6-Aminopenicillansäure. Physiologische Kochsalzlösung als Leerkontrolle ergab in keinem Fall eine Reaktion.

Kasuistik: Zur Darstellung der verschiedenen allergischen Reaktionsbilder werden die Krankengeschichten von 4 (der 18) Patienten (vergl. Tab. 11 - 14) exzerpiert und nachfolgend kurz geschildert.

1. Allergische Sofortreaktion: Pat. P. H., 38 Jahre: Anamnese: Nach Betriebsunfall im November 1966 erhielt Pat. vom hinzugezogenen Unfallarzt "prophylaktisch" Omnacillin; schon 6 Jahre zuvor hatte er anläßlich einer "Zahnoperation" Penicillin G injiziert bekommen. Einige Stunden nach Penicillin-Applikation - 1966 - wird Pat. mit Glottisoedem, Gesichtsschwellung, Gelenkschmerzen mit Bewegungseinschränkung in die Hautklinik eingewiesen. Der nach Abklingen der oben geschilderten Erscheinungen durchgeführte Penicillin-Test ergab stark positive Reaktionen (Scratsch 200 E PcG-Na ++, i. c. 2 E PcG-Na ++). Bei Testwiederholung 7 Monate später, ohne weiteren Kontakt mit Penicillin, gleichbleibend positive Resultate auf Penicillin G-Na und auf Penicilloyl-Polylysin. Von den halbsynthetischen Penicillinen bedingten Oxacillin, Propicillin und Phenethicillin ein positives Ergebnis.

2. Reaktion vom Typ der Serumkrankheit: Pat. H. Sch., 22 Jahre: Anamnese: Zehn Tage nach oraler Applikation von Beromycin wegen einer Tonsillitis Auftreten eines generalisierten urticariellen Exanthems. Der Penicillin-Test nach Abklingen der klinischen Erscheinungen erweist

sich als positiv (Scratsch 200 E PcG-Na +, i. c. 20 E PcG-Na +). Bei der Nachtestung 8 Monate später positive Testreaktionen gegen Penicillin G-Na und Penicilloyl-Polylysin; auch auf die halbsynthetischen Penicilline Oxacillin, Propicillin und Phenethicillin reagiert der Pat. positiv. Er verneint auf Befragen jegliche Penicillin-Medikation vor und noch der Beromycin-Gabe.

3. Reaktion vom Typ der Serumkrankheit: Pat. E. B., 38 Jahre: Anamnese: Im Januar 1966 mit Penicillin G wegen Tonsillitis behandelt, im Februar 1967 nach Zahnextraktion Beromycin erhalten. Neun Tage danach wird die Pat. in die Hautklinik eingewiesen mit urticariellem Exanthem, Halsschmerzen, leichten Schluckbeschwerden. Der Penicillin-Test ergibt positive Reaktionen (Scratsch 200 E PcG-Na +, PPL 1 : 1 +, i. c. 2 E PcG-Na +, PPL 1 : 20 +); 5 Monate später erfolgt Testwiederholung mit weiterhin positivem Resultat auf Penicillin G-Na und Penicilloyl-Polylysin, außerdem auf alle 5 getesteten halbsynthetischen Penicilline, nicht aber auf 6-Aminopenicillansäure. Penicillin-Kontakte während des Testintervalls werden verneint.

4. Chronisch rezidivierendes Exanthem: (Hyperergisches Phänomen). Pat. R. Sch., 35 Jahre: Anamnese: 1954 erfolgte wegen fieberhaften Infekts ("genaue Diagnose unbekannt") Penicillin G-Injektion. Seit 1959 chronisch rezidivierendes Exanthem. Im September 1966 Penicillin-Hauttest (Scratsch 200 E PcG-Na +, PPL 1 : 1 (+), i. c. 2 E PcG-Na ++, PPL 1 : 20 ++); die Nachtestung 10 Monate später zeigt deutlich positive Reaktionen gegen Penicillin G und Penicilloyl-Polylysin. Gegen alle getesteten halbsynthetischen Penicilline ergeben sich ebenfalls positive Resultate, bereits gegen eine Testkonzentration von nur 2 intracutan; dagegen keine Reaktion auf 6-Aminopenicillansäure.

Diskussion:

Zu den Ergebnissen Teil A

Klinische Manifestationen bei positivem Penicillin-Test:

An 449 Patienten der Hautklinik der FU Berlin wurden in der Zeit von 1962 bis 1967 Penicillin-Hauttests durchgeführt, davon zeigten 160 Patienten positive Testreaktionen. Im Jahr 1966 wurden allein 107 Pa-

Tabelle 10. Stufenweiser Ablauf der Penicillin-Testung.

		Testort: Oberarm: Außenseite Unterarm: Innenseite
1. Standardtest	a. Scratschtest	
200 E Penicillin G-Na	10 mμM Penicilloyl-Polylysin	nach 10 Min. Reaktion = Test positiv; ebenso bei Reaktion nach 30 Min.; Keine Reaktion, i. c. Test anschliessen
40 γ Procain	0,2 ml phys. Kochsalz	
	b. Intracutantest	
2 E Penicillin G-Na	0,5 mμM Penicilloyl-Polylysin	nach 10 Min. Reaktion = Test positiv; keine Reaktion mit erhöhter Konzentration weitertesten.
4 γ Procain	0,2 ml phys. Kochsalz	
20 E Penicillin G-Na	5 mμM Penicilloyl-Polylysin	nach 10 Min. Reaktion = Test positiv; wenn nach 30 Min. keine Reaktion, Testergebnis negativ.
	0,2 ml phys. Kochsalz	nach 24 Stunden Testort erneut kontrollieren.

Tabelle 10. 2. Teil

2. Test mit halbsynthetischen Penicillinen

2 γ Phenethicillin	2 γ Propicillin	2 γ Oxacillin	nach 10 Min. Reaktion = Test positiv; keine Reaktion = mit 10 der entsprechenden Substanz weitertesten.
2 γ Methicillin	2 γ Ampicillin	2 γ 6-APS 0,2 ml	ph. K.
10 γ Phenethicillin	10 γ Propicillin	10 γ Oxacillin	nach 10 Min. und/oder 30 Min. keine Reaktion, ebenso nach 24 Stunden, ist Testergebnis negativ
10 γ Methicillin	10 γ Ampicillin	20 γ 6-APS 0,2 ml phys. Kochsalz	

(500 mμMol PPL ≙ 300 E PcG-Na; 1 E PcG-Na = 0,6 γ ; 1 γ = 1,6 E PcG-Na)

Tabelle 11/12. 1. Teil. Ergebnisse im Penicillin-Standard- und Wiederholungstest.

	K.,H.-G. 42 J.			P., M. 36 J.			M., F. 20 J.			J.,E. 18 J.			Sch.,A. 58 J.			Sch.,R. 35 J.		
Erste Testung																		
I. Scratsch																		
200 E PcG-Na	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	(+)
PPL 1 : 1	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	(+)	+	-
NaCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
i. c.																		
2 E Pc G-Na	+	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	(+)	-	-	+	-	-	++	+++	+
20 E Pc G-Na	+	-	-	-	-	-	+	+	-	(+)	(+)	-						
PPL 1 : 20	-	-	-	+	(+)	-	++	++	(+)	+	++	-	-	-	-	++	++	-
PPL 1 : 2	-	-	-										-	-	-			
NaCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wiederholungstest																		
Testintervall Monate	1			4						4			5			10		
II. Scratsch																		
200 E Pc G-Na	-	-	-	(+)	(+)	-				-	-	-	-	-	-	++	+++	-
PPL 1 : 1	-	-	-	(+)	(+)	-				-	-	-	-	-	-	++	++	-
NaCl	-	-	-	-	-	-				-	-	-	-	-	-	-	-	-
i. c.																		
2 E Pc G-Na	+	+	-	(+)	(+)	-				-	-	-	(+)	(+)	-	++	+++	-
20 E Pc G-Na				+	+	(+)				(+)	(+)	-	-	-	-			
PPL 1 : 20	-	-	-	(+)	(+)	+				-	-	-	-	-	-	++	+++	+
PPL 1 :2	-	-	-							(+)	(+)	-	-	-	-			
NaCl	-	-	-	-	-	-				-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 11/12. 2. Teil.

	K., R. 37 J.			B., E. 38 J.			R., F. 40 J.			H., M. 39 J.			H., U. 25 J.			B., W. 24 J.		
Erste Testung																		
I. Scratsch																		
200 Pc G-Na	++	+	-	+	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PPL 1 : 1	-	-	-	+	(+)	-	-	-	-	-	-	-	+	(+)	-	+	+	-
NaCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
i. c.																		
2 E Pc G-Na	++	+	(+)	+	+	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-	+	(+)	-
20 E Pc G-Na							-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-			
PPL 1 : 20	-	-	-	+	+	-	+	+	-	++	+	-	+	(+)	-	++	+	+
PPL 1 : 2	-	-	-	-	-	-	+	+	-									
NaCl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wiederholungstest																		
Testintervall (Monate)	9			5						14								
II. Scratsch																		
200 E Pc G-Na	(+)	(+)	-	+	(+)	-				-	-	-						
PPL 1 : 1	-	-	-	+	+	-				-	-	-						
NaCl	-	-	-	-	-	-				-	-	-						
i. c.																		
2 E Pc G-Na	-	-	-	(+)	(+)	-				-	-	-						
20 E Pc G-Na	(+)	+	-							-	-	-						
PPL 1 : 20	-	-	-	++	+	-				-	-	-						
PPL 1 : 2	(+)	-	-							-	-	-						
NaCl	-	-	-	-	-	-				-	-	-						

Tabelle 11/12. 3. Teil

	T., E. 44 J.			B., G. 49 J.			K., R. 23 J.			E., I. 73 J.			Sch., H. 22 J.			H., P. 38 J.		
Erste Testung																		
I. Scratsch																		
200 Pc G-Na	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	++	+	-
PPL 1 : 1	+	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	-
NaCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
i. c.																		
2 E Pc G-Na	(+)	+	++	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	-	++	+	-
20 E Pc G-Na	+	+	++	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-			
PPL 1 : 20	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
PPL 1 : 2				-	-	-	-	-	-				-	-	-	-	-	-
NaCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wiederholungstest																		
Testintervall (Monate)	2			3			5						8			7		
II. Scratsch																		
200 E Pc G-Na	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-				-	-	-	(+)	(+)	-
PPL 1 : 1	+++	++	+	-	-	-	++	+	-				-	-	-	-	-	-
NaCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-				-	-	-	-	-	-
i. c.																		
2 E Pc G-Na	+	(+)	-	-	-	-	-	-	-				+	+	-	++	+	-
20 E Pc G-Na				-	-	-	-	-	-									
PPL 1 : 20	+++	+	++	-	-	-	++	+-	(+)				-	-	-	+	(+)	(+)
PPL 1 : 2				-	-	-							(+)	(+)	-			
NaCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-				-	-	-	-	-	-

Tabelle 13/14. 1. Teil. Testreaktionen mit halbsynthetischen Penicillinen bei Patienten mit bekannter Penicillin-Allergie.

Testsubstanzen	K.,H. 42 J.			P.,M. 36 J.			M.,F. 20 J.			J.,E. 18 J.			Sch.A. 58 J.			Sch.R. 35 J.		
Phenethicillin																		
i. c. 2 γ	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	++	++	-
10 γ	-	-	-							(+)	(+)	-	-	-	-			
Propicillin																		
i. c. 2 γ	-	-	-	(+)	+	-	(+)	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
10 γ	+	(+)	-	+	+	-				(+)	(+)	-	-	-	-			
Oxacillin																		
i. c. 2 γ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	+	-
10 γ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-			
Methicillin																		
i. c. 2 γ	-	-	-	(+)	+	-	+	(+)	-	-	-	-	-	-	-	++	+++	+
10 γ	-	-	-	(+)	(+)	-				(+)	(+)	-	-	-	-			
Ampicillin																		
i. c. 2 γ	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+++	-
10 γ	-	-	-				(+)	(+)	-	+	+	-	(+)	(+)	-			
6-APS																		
i. c. 2 γ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 γ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NaCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 13/14. 2. Teil.

Testsubstanzen	K.,R. 37 J.			B.,E. 38 J.			R.,F. 40 J.			H.,M. 39 J.			H.,U. 25 J.			B.,W. 24 J.		
Phenethicillin																		
i. c. 2 γ	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 γ	-	-	-	+	+	-	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Propicillin																		
i. c. 2 γ	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-
10 γ	-	-	-	+	+	-	(+)	(+)	-	-	-	-	(+)	(+)	-	+	+	-
Oxacillin																		
i. c. 2 γ	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
10 γ	-	-	-	(+)	(+)	-	+	(+)	-	-	-	-				-	-	-
Methicillin																		
i. c. 2 γ	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 γ	-	-	-	+	(+)	-	(+)	(+)	-	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-
Ampicillin																		
i. c. 2 γ	-	-	-	(+)	(+)	-	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 γ	+	-	-	(+)	(+)	-	+	+	-	+	+	-	(+)	(+)	-	-	-	-
6-APS																		
i. c. 2 γ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 γ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NaCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 13/14. 3. Teil.

Testsubstanzen		T.,E. 44 J.			B.,G. 49 J.			K.,R. 23 J.			E.,I. 73 J.			Sch.,H. 22 J.			H.,P. 38 J.		
Phenethicillin																			
i. c.	2 γ	(+)	(+)	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+	-
	10 γ	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	(+)	(+)	-			
Propicillin																			
i. c.	2 γ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-
	10 γ	-	-	-	(+)	+	-	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	(+)	-	-
Oxacillin																			
i. c.	2 γ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-
	10 γ	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	+	-	-
Methicillin																			
i. c.	2 γ	(+)	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10 γ	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicillin																			
i. c.	2 γ	++	+	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10 γ				(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
6-APS																			
i.c.	2 γ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10 γ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NaCl		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

tienten getestet; ihre Angaben über klinische Manifestationen einer Penicillin-Allergie wurden überprüft, dabei entsprach die Symptomatik zu 68% dem Reaktionstyp der Serumkrankheit, zu 14% jener von Sofortreaktionen, zu 11% hyperergischen Phänomenen, wie Purpura, Erythrodermie oder LYELL-Syndrom, und zu 8% Spätreaktionen. Diese Werte entsprechen weitgehend den von K. H. SCHULZ (1960 - 1964) an 203 Patienten der Universitäts-Hautklinik Hamburg ermittelten allergischen Reaktionen gegen Penicillin. SCHULZ fand in 80% Serumkrankheit, 7% Sofortreaktionen, 7% hyperergische Phänomene, 6% Spätreaktionen; in seinem Material sind also Sofortreaktionen lediglich halb so oft vertreten, Reaktionen vom Typ Serumkrankheit dagegen häufiger.

Penicillin-Depotpräparate in Beziehung zur Sensibilisierungsquote:

Die gleiche Gruppe von 107 Patienten wurde nunmehr nach den applizierten Penicillin-Präparaten aufgeschlüsselt. Damit soll versucht werden, Beziehungen zwischen bestimmten Penicillin-Typen und der Sensibilisierungsquote aufzudecken. Unter den erfaßten allergischen Reaktionen wurden in 58% Depot-Präparate verabfolgt; hiervon wiederum entfällt die knappe Hälfte (41%) auf Benzathin-Procain-Penicillin. Danach läßt sich in Übereinstimmung mit anderen Autoren (BURCKHARDT 1962, HOIGNE 1962, SCHULZ 1965) vermuten, daß Depot-Präparate eine höhere Sensibilisierungsquote haben als andere. In der Form der klinischen Manifestation der allergischen Reaktionen auf Depot-Präparate zeigt sich kein Unterschied zu den durch wasserlösliche Penicilline bedingten.

Häufigkeit der Procain-Sensibilisierung bei Penicillin-Allergikern:

FERNSTRÖMs Vorstellung (1959), Procain sei für die häufigere Sensibilisierung durch Depot-Präparate verantwortlich, erscheint nicht mehr vertretbar: die höhere Sensibilisierungsrate ist allen Depot-Penicillinen eigen, nicht etwa nur den Procain-haltigen. BURCKHARDT fand 1962 Sensibilisierungen durch Procain-Penicillin in 0,7%, durch ölige Penicillin-Lösungen in 2,5% und durch Benzathin-Penicillin in 2,8%. Hier zeigt sich, daß auch Kombinationen von Antihistamin und Penicillin eine erhebliche Sensibilisierungsgefahr innewohnt. Die Kombination von Antihistamin und Penicillin verhindert weder eine Sensibilisierung, noch schränkt sie sie ein.

Aus der vorliegenden Studie ergeben sich keine nennenswerten Häufigkeitsunterschiede hinsichtlich einer Sensibilisierung durch bio- oder halbsynthetische Penicilline. Zu dem gleichen Ergebnis kam SCHULZ (1965).

Testreaktionen mit Penicilloyl-Polylysin:

Da sich (u. a. bei de WECK) erwiesen hatte, daß durch Penicilloyl-Polylysin allein ein Teil der durch Penicillin hervorgerufenen allergischen Reaktionen erfaßbar ist, wurde Penicilloyl-Polylysin als Testsubstanz auch in die vorliegende Untersuchung einbezogen. Dabei reagierten 32% der getesteten Patienten positiv auf Penicilloyl-Polylysin, es ergaben sich auf je 100 Penicilloyl-Polylysin positive Reaktionen 50 auf Penicillin G-Na positive. Sowohl auf Penicilloyl-Polylysin, als auch auf Penicillin G-Na reagierten etwa 50% aller im Test positiven Fälle. Allein auf Penicillin G-Na zeigten 32% der getesteten Patienten eine positive Reaktion, auf Penicilloyl-Polylysin und Penicillin G-Na dagegen 46%. Von 100 positiven Testpatienten waren 66 positiv auf Penicilloyl-Polylysin.

Tabelle 15. Vergleichszahlen über positive Testreaktionen mit Penicilloyl-Polylysin aus der bislang vorliegenden Literatur.

Autor	Jahr	%positiv auf	
		P P L	Pc G - Na
SIMPSON	1962	20 ... 54	
BROWN / PRICE / MOORE	1964	27	
ARSDEL	1965	35 ... 75	
MATTNER / LEONARDI	1965	41	
SCHULZ	1965	39	37
de WECK	1967	90	33% d. PPL-pos.
eigene Untersuchung	1966/67	32	50% d. PPL-pos.

In der Tabelle 15 zeigt sich eine recht variable Zahl der positiven Reaktionen gegen Penicilloyl-Polylysin. Der prozentuale Anteil der positiven Ergebnisse mit Penicilloyl-Polylysin reicht von 20% (SIMPSON) bis zu 90% bei de WECK. Von einigen Autoren werden aus verschiedenen Testserien sehr unterschiedliche Resultate ermittelt, welche zwischen

20 - 54% oder 35 - 75% liegen.

Im eigenen Untersuchungsgut werden ebenso wie bei SCHULZ oder de WECK durchaus Patienten gefunden, die gegen Penicilloyl-Polylysin negativ, gegen Penicillin G-Na jedoch positiv reagieren; dagegen fanden MATTNER / LEONARDI (1965) in ihrem Gesamtmaterial von 46 Fällen keinen, der Penicillin G-Na positiv, Penicilloyl-Polylysin negativ aber zugleich reagiert hätte.

Die Höhe des positiven Ausfalls bei Testung mit Penicilloyl-Polylysin ist nicht nur abhängig von der anamnestischen Auswahl der Patienten vor dem Test, sondern auch davon, daß die allergische Reaktion nicht allzulange zurückliegt. Mit Vergrößerung des zeitlichen Abstandes zwischen dem Auftreten erster allergischer Erscheinungen und dem Penicillin-Test sinkt nach de WECK die Rate positiver Testreaktionen gegen Penicilloyl-Polylysin und Penicillin G-Na. Nach den in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Fällen muß das bestätigt werden; lagen die klinischen Symptome einer Penicillin-Allergie länger als ungefähr 12 Monate zurück, so konnte hier in keinem Fall ein positives Testergebnis gegen Penicilloyl-Polylysin und/oder Penicillin G-Na registriert werden. Bemerkenswert ist, daß dies auch für Patienten zu gelten scheint, die früher eindeutig positive Testresultate zeigten. Die Zahl der verfügbaren Fälle (3 Patienten) erscheint jedoch zu gering, um hieraus schon Endgültiges schließen zu können.

Die vorliegende Arbeit erweist, daß die Hälfte aller im Hauttest positiven Fälle sowohl auf Penicillin G-Na, als auch auf Penicilloyl-Polylysin reagierten; ein Viertel der Patienten war jedoch allein auf Penicilloyl-Polylysin positiv, ein knappes Drittel allein auf Penicillin G-Na. Ohne die Testsubstanz Penicilloyl-Polylysin wären bei den hier ausgewerteten Untersuchungen also rund 25% der Fälle von Penicillin-Allergie dem Nachweis entgangen. Andererseits kann aber auch auf Penicillin G-Na als Testsubstanz ebensowenig verzichtet werden, wie die Quote von 32% allein Penicillin G-Na-positiver Testpatienten ausweist. Es wird vermutet, daß die Sensibilisierung jener Patientengruppe, welche Penicillin G-Na positiv, aber Penicilloyl-Polylysin negativ reagiert, durch ein anderes Antigen als die Penicilloyl-Gruppe erfolgt (de WECK, 1967); gleiches fanden LEVINE (1964) und SCHULZ (1965). Offenbleiben muß, ob

hierfür andere Metaboliten bzw. gegenwärtig noch nicht definierte Substanzen in Frage kommen.

Zu den Ergebnissen Teil B.

Bei der Testung von 18 Probanden, die positive Hauttest-Reaktionen gegen Penicillin G-Na und/oder Penicilloyl-Polylysin aufwiesen, mit fünf halbsynthetischen Penicillin-Präparaten ergaben sich grundsätzlich gegen eine oder mehrere der fünf Substanzen positive Reaktionen; eine Ausnahme bildete die 6-Aminopenicillansäure, keiner der 18 Probanden reagierte auf diese Substanz positiv.

Frühere Arbeiten von STEWART (1962) und SCHULZ (1965) kamen zu ähnlichen Ergebnissen: STEWART testete 5 Patienten mit p-aminobenzylpenicillin, Methicillin, Ampicillin, Cephalosporin C und 6-Aminopenicillansäure; die Probanden reagierten unterschiedlich häufig auf alle die genannten Präparate positiv, mit Ausnahme von Cephalosporin C; letzteres führte in keinem Falle zu einer Reaktion. SCHULZ untersuchte 65 Penicillin G-Na positive Patienten; hierunter fanden sich 60 auch Penicillin V-positive, 51 auf Phenethicillin, 38 auf Propicillin, 21 auf Methicillin und 25 auf Ampicillin positive; unter 51 Penicillin G-Na-positiven Patienten fand er Reaktionen auf Oxacillin in 17, auf 6-Aminopenicillansäure in 18 Fällen; unter 12 Penicillin G-Na-positiven waren 5 auch auf Cloxacillin positiv.
Aufgrund dieser Befunde kann eine Gruppenallergie zwischen bio- und halbsynthetischen Penicillinen angenommen werden.

LUTON kam 1964 zu divergenten Ergebnissen: bei bekannter Penicillin-Allergie applizierte er in 8 Fällen je 300 000 E Methicillin i. m., das ohne Zwischenfall vertragen wurde. Nach SCHULZ widersprechen diese einzelnen Ergebnisse der Annahme einer antigenen Verwandtschaft verschiedener Penicilline nicht, es ist insgesamt mit allergischen Kreuzreaktionen zu rechnen.

Im Gegensatz zu den 18 getesteten Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicillin, von denen hier keiner positiv auf 6-Aminopenicillansäure reagierte, fanden STEWART (1962) und SCHULZ (1964/65) auch auf 6-Aminopenicillansäure positive Reaktionen (5/5 bzw. 18/51 Patienten). Keineswegs kann aber wie bisher angenommen werden, daß die

6-Aminopenicillansäure für allergische Reaktionen auf Penicilline überwiegend verantwortlich sei.

BATCHELOR, der 1959 die 6-Aminopneicillansäure isoliert hatte, führte das Auftreten allergischer Reaktionen nicht auf diese Substanz selbst, sondern auf ihre Protein-Verunreinigungen (hochmolekulare Proteine mit anhängenden Penicilloyl-Gruppen) zurück. Da jetzt (1966) mit hochgereinigter 6-Aminopenicillansäure gearbeitet werden konnte, erklärt sich wahrscheinlich daraus das Fehlen entsprechender Sensibilisierungen im vorliegenden Material. Dementsprechend zielt die Tendenz der Pharmakopoe darauf hin, Penicilline möglichst hochgereinigt (proteinfrei) herzustellen.

Wie die vorliegende Untersuchung ausweist, sind die Penicillin G-Na-positiven Patienten durchweg auch gegen halbsynthetische Penicilline allergisch. Für die Praxis folgt daraus, daß bei Penicillin-Allergie (im Gegensatz zu der Arbeit von LUTON, s. o.) keinerlei Penicillin ohne die Gefahr allergischer Zwischenfälle appliziert werden kann. Auch Oral-Penicilline bieten keine Gewähr für das Ausbleiben allergischer Reaktionen: SCHULZ gibt für diese eine Auslösungsrate von 0,1% und darunter an (bei parenteraler Applikation 0,6 bis 10%). Frühere Angaben aus dem Schrifttum sprechen von einer Sensibilisierungsrate nach oraler Penicillin-Applikation von 0,2 bis 2% (MAGANZINI 1957). In diesem Zusammenhang sei auf die in der Kasuistik geschilderten beiden Fälle von Serumkrankheit nach Gabe von Beromycin-Tabletten verwiesen.

Es wird darauf geachtet, daß die in der vorliegenden Untersuchung wiederholt getesteten Patienten vor ihrem Kontakt mit Penicillin keine früheren allergischen Reaktionen, wie Asthma, Ekzem, Arzneimittelallergie, aufwiesen. Ebenso fanden sich unter den 18 Testpatienten keine mit Mykose-Ekzem. BURCKHARDT beobachtete während Penicillin-Therapie ein erneutes Aufflackern alter Mykosen, und er führte dies auf Verunreinigungen des applizierten Penicillins zurück. Auch fanden BLUM und de WECK (1966), daß sich unter Mykose-Patienten in 54% positive Penicillin-Testreaktionen zeigen, unter mykosefreien aber nur 17%. Ebenfalls finden sich unter Penicilloyl-Polylysin-positiven Patienten häufiger Trichophytin-Reaktionen als bei Penicilloyl-Polylysin-negativen (67 bzw. 35%). Eine Kreuzreaktion zwischen Trichophytin und Penicillin

kann nach diesen Untersuchungen jedoch nicht angenommen werden, vielmehr dürfte es sich hier um zufälliges Zusammentreffen handeln.

Die eigenen Untersuchungen führen zu der Vermutung, daß zwischen allen Penicillin-Präparaten gruppenallergische Reaktionen bestehen können. Andererseits erfaßt der Penicillin-Test nicht alle allergischen Reaktionen nach Penicillin-Applikation. Nach de WECK (1967) muß das zur Testung applizierte Penicillin als komplettes Antigen fungieren, um unmittelbar eine lokale allergische Reaktion hervorrufen zu können. De WECK führt die noch unbefriedigenden Resultate des Penicillin-Hauttests auf das Unvermögen der Testsubstanz, ein komplettes Antigen darzustellen, zurück. Im übrigen verweist de WECK darauf, daß der Grad der Hautsensibilisierung großen individuellen Schwankungen unterworfen ist und auch beim gleichen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten quantitativ seht unterschiedlich sein kann; über Jahre stark sensibilisierte Patienten werden ebenso in der Praxis gesehen, wie solche, deren Hautsensibilisierung innerhalb weniger Wochen nachläßt.

Für die Klinik leiten sich daraus folgende Forderungen ab:

1. Ein positiver Penicillin-Test gegen Penicillin G-Na und/oder Penicilloyl-Polylysin schließt die Anwendung von Penicillin jeglicher Art aus, obwohl nicht damit zu rechnen ist, daß in jedem Fall erneute Anaphylaxie-Gefahr besteht; da jedoch allergische Reaktionen bei 0,5 bis 2% aller mit Penicillin behandelten Patienten auftritt, sollte von weiterer Penicillin-Medikation abgesehen werden.

2. Ebenso verbietet eine eindeutig auf Penicillin-Allergie weisende Anamnese - auch bei negativem Penicillin-Test-Ergebnis - die weitere Anwendung von Penicillin in jeder Form und in jeder Applikationsart.

3. Jeder Penicillin-Behandlung, wie auch immer sie durchgeführt werden soll, muß eine gründliche Befragung des Patienten über vorangegangene Penicillin-Therapie und/oder damit verbundenen allergischen Reaktionen vorausgehen. Erscheint die Anamnese hinsichtlich einer Penicillin-Allergie suspekt, so ist der Penicillin-Test mit Penicillin G-Na und Penicilloyl-Polylysin (Scratsch und intracutan) durchzuführen. Außerdem ist zu überlegen, welches andere Antibioticum im betreffenden Fall verordnet werden könnte.

4. Sollte nach eingehender Prüfung die Penicillin-Therapie als unbedingt notwendig erscheinen, so muß während der Penicillin-Verordnung an die Möglichkeit allergischer Zwischenfälle und an die Sofortmaßnahmen ihrer Bekämpfung, wie Calcium, Cortison, Arterenol, gedacht werden.

Zusammenfassung:

Berichtet wird über insgesamt 449 Patienten mit Penicillin-Allergie, die von 1962 bis 1967 in der Hautklinik der FU Berlin erfaßt wurden. Die statistische Auswertung dieses Patientengutes wurde wie folgt vorgenommen:

1. nach Anzahl der positiven und negativen Ergebnisse im Penicillin-Hauttest. Während 1962 nur etwa ein Viertel der getesteten Patienten positive Ergebnisse zeigte, waren es im Jahr 1967 knapp 50%. Diese Zunahme der Frequenz der positiven Testfälle beruht vermutlich auf einer durch sorgfältige Anamnese-Erhebung zunehmend verbesserten Patienten-Auswahl und einer letzthin erweiterten Testmethodik.

2. nach Anzahl der positiven Testreaktionen in bezug auf Alter und Geschlecht: es überwiegen männliche Testpatienten (Faktor 1,6); zwei Drittel der positiven Testfälle entfallen recht gleichmäßig auf die Altersgruppen 20 - 29, 30 - 39 und 40 - 49 Jahre.

3. nach Häufigkeit der ersten positiven Testreaktion bei der Penicillin-Testung. Es entfallen 39 von 160 positiven Reaktionen auf den Scratschtest mit 200 E Penicillin G-Na, gefolgt vom Intracutantest mit 2 oder 20 E Penicillin G-Na (36 bzw. 37 Fälle). Die in den Jahren 1966/67 mit Penicilloyl-Polylysin durchgeführten Tests zeigten in 26 von 108 Fällen positive Erstreaktionen.

4. nach Anzahl der positiven Testergebnisse mit Penicilloyl-Polylysin im Vergleich zu positiven Reaktionen mit Penicillin G-Na, vorgenommen an 194 in den Jahren 1966/67 getesteten Patienten. Aus dieser Gruppe entfallen von 90 positiven Reaktionen 61 auf Penicilloyl-Polylysin, das entspricht einem Prozentsatz von 68; bezogen auf die Gesamtzahl der getesteten Patienten jedoch einem Anteil von 32%.

5. Bei 107 im Jahr 1966 getesteten Patienten erfolgte eine anamnestische Aufschlüsselung der therapeutisch verabfolgten Penicillin-Präparate und/oder deren Zusatzstoffe. 29 von 50 Patienten hatten Depotpräparate, die übrigen Patienten wasserlösliche Penicilline erhalten.

6. Abschließend wurden die Angaben über klinische Manifestationen der Penicillin-Allergie (107 Patienten, 1966) nach anamnestisch sicheren,

unsicheren und fraglichen Aussagen, erfaßt. Das Bild der Serumkrankheit (Urticaria) überwiegt bei weitem (zwei Drittel), es folgen Sofortreaktionen, hyperergische Phänomene (Erythrodermie, Purpura u. a.) und Spätreaktionen.

Aus der Gruppe von 449 Patienten (1962 - 1967) konnte bei 18 eine Wiederholung der Penicillin-Testuntersuchungen erfolgen. Zusätzlich wurden diese Patienten mit halbsynthetischen Penicillinen (Phenethicillin, Propicillin, Oxacillin, Methicillin, Ampicillin und 6-Aminopenicillansäure) intracutan getestet. Alle 18 Patienten, welche eine positive Reaktion auf Penicillin G-Na und/oder Penicilloyl-Polylysin aufwiesen, zeigten auch positive Reaktionen auf die halbsynthetischen Substanzen. In keinem Fall ergaben sich, im Gegensatz zu früheren Ergebnissen anderer Autoren, positive Testresultate auf 6-Aminopenicillansäure. Eine Erklärung für diese abweichenden Befunde ist wahrscheinlich die Tatsache, daß in der vorliegenden Arbeit mit hochgereinigter 6-Aminopenicillansäure gearbeitet werden konnte.

Auch wurde die allgemeine Annahme bestätigt gefunden, daß ein positiver Testausfall um so wahrscheinlicher ist, je früher nach dem Bekanntwerden einer Allergie die Penicillin-Testung erfolgt. Solange allergische Symptome bestehen, sollte jedoch keinesfalls getestet werden; der optimale Testzeitpunkt liegt somit unmittelbar nach dem Abklingen der allergischen Reaktion.

Aufgrund der im Schrifttum niedergelegten Befunde und der eigenen Testergebnisse kann zwischen allen Formen der Penicilline eine Gruppenallergie vermutet werden.

Literatur:

AUHAGEN, E. und A. M. WALTER: Halbsynthetische Penicilline.
Drug. Res. 12, 733 - 735 (1962).

ARSDEL, P. van: Allergic reactions to penicillin.
J. amer. med. Ass. 191, 238 - 239 (1965).

BLUM, G. und A. de WECK: Über den Zusammenhang von Dermatomykosen mit der Penicillin-Überempfindlichkeit.
Dermatologica (Basel) 133, 461 - 474 (1966).

BROWN, B. C., E. PRICE and M. MOORE: Penicilloyl-polylysin as an intradermal test of penicillin sensitivity.
J. amer. med. Ass. 189, 599 - 604 (1964).

BURCKHARDT, W.: Die Häufigkeit der Penicillin-Überempfindlichkeit bei den Patienten der Städt. Poliklinik Zürich.(1951 - 1962).
Dermatologica (Basel) 125, 305 (1962).

FELLNER, M. J. and R. L. BAER: Allergic cutaneous reactions to penicillin and their mechanisme.
Dermatologica (Basel) 135, 362 - 368 (1967).

FERNSTRÖM, A.: Studies on procain allergy with reference to urticaria due to procain penicillin treatment.
Acta derm. ven. 39/42, 433 - 449 (1959 - 1962).

GRONEMEYER, W.: Arzneimittelallergie, einschließlich Serumkrankheit, Urticaria, Quincke Oedem und verwandte Zustände. In: Lehrbuch der klinischen Allergie, 441.
Hsg. von HANSEN u. WERNER. Georg Thieme, Stuttgart 1967.

HELLE, S : Beitrag zur Problematik der Penicillin-Allergie.
Forschung, Praxis, Fortschritt 2, 31 - 33 (1967).

HOIGNE, R. und H. P. BIEDERMANN: Prophylaxe und Behandlung des anaphylaktischen Schocks.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1530 - 1531 (1965).

HOLUBAR, K.: Vorläufiger Erfahrungsbericht über zwei neue Penicilline in der Dermatologie.
Derm. Wschr. 149, 673 - 679 (1964).

KLASCHKA, F.: Untersuchung zur Sensibilisierung und Desensibilisierung des Meerschweinchens am Beispiel des 2,4 Dinitrochlorbenzol und p-hydroxybenzoesrester Kontaktekzem.
Habilitationsschrift der Med. Fak. der FU Berlin 1965.

LÜCKERATH, I. und G. K. STEIGLEDER: Drei Zwischenfälle nach Intracutantestung mit Penicilloyl-Polylysin.
Hautarzt 18, 183 - 185 (1967).

LUTON, E.: Methicillin tolerance after penicillin G anaphylaxis.
J. amer. med. Ass. 190, 39 - 40 (1964).

MAGANZINI, H. C.: New Engl. J. Med. 52, 256 (1957).

MATTNER, Th. und G. LEONARDI: Hauttestung auf urticarielle Penicillin-Überempfindlichkeit.
Arch. klin. exp. Derm. 237, 349 - 352 (1966).

PARKER, C., A. de WECK, M. KERN and H. N. EISEN: The preparation and some properties of penicillenic acid derivatives relevant to penicillin hypersensitivity.
J. exp. Med. 115, 803 - 819 (1962).

REDMOND, A P. and B. B. LEVINE: The relationship between direct immediate skin tests and passive transfer tests in man.
L. allergy 39, 51 - 56 (1967).

SCHOLTAN, W. und I. SCHMID: Bindung der Penicilline an Eiweißkörper des Serums und des Gewebes.
Drug. Res. 12, 741 - 750 (1962).

SCHULZ, K. H.: Allergische Hautreaktionen und Arzneimittelgruppen.
Arch. klin. exp. Derm. 219, 277 - 283 (1964).

--- Probleme der Arzneimittelallergie. Kongreß der Gesellschaft für Allergie- und Asthmaforschung, Dresden 1965.

SIEGEL, B. and B. B. LEVINE: Antigenic specificities of skinsensitizing antibodies in sera from patients with immediate systemic allergic reactions to penicillin.
J. allergy 35, 488 - 498 (1964).

SIMPSON, W. G.: Penicillin reactions. Proc. 12 internat. Congr. Derm. 2, 897 - 899 (Washington D. C., 9. - 15. 9. 1962).

SPIER, H. W.: Allergie der Haut. In: Dermatologie und Venereologie, Bd. I/1, 613. Hsg. von: GOTTRON-SCHÖNFELD. Georg Thieme, Stuttgart 1961.

--- Funktionelle Hautprüfungen bei allergischen Krankheiten. In: Dermatologie und Venereologie, Bd. III/1, 393. Hsg. von GOTTRON-SCHÖNFELD. Georg Thieme, Stuttgart 1959.

STEWART, G. T.: Cross-allergenicity of penicillin G and related substances. Lancet, 509 - 510 (1962).

THIEL, J. A.; S. MITSCHELL and C. W. PARKER: The specificity of hemagglutination reactions in human and experimental penicillin hypersensitivity. J. allergy 35, 399 - 424 (1964).

de WECK, A.: Immunochimie de l'allergie à la pénicilline. Etudes sur l'allergie à la pénicilline, IV. Dermatologica (Basel) 125, 281 - 301 (1962).

--- Studies on penicillin hypersensitivity. I. The specificity of rabbit "anti-penicillin"antibodies. II. The role of the side chain in penicillin antigenicity. Int. arch. allergy 21, 20 - 50 (1962).

--- et G. BLUM: Un nouveau test cutané pour la détection de l'allergie à la pénicilline. Praxis (Bern) 52, 67 - 70 (1963).

--- Recent clinical and immunological aspects of penicillin allergy. Int. Arch. Allergy 27, 221 - 256 (1965).

--- Penicillin Allergie. Spectrum 7, 72 - 76 (1967).

--- Was ist ein Allergen. Dtsch. med. Wschr. 92, 122 - 126 (1967).

WEINGARTNER, L: Zur Polymorphie allergisch bedingter Hauterscheinungen bei Penicillin-Behandlung. Dtsch. med. Wschr. 89, 1115 - 1124 (1964).

Lebenslauf:

Am 27. Oktober 1936 wurde ich zu Dessau geboren. Nach abgeschlossener Grundschulausbildung besuchte ich die Rosa-Luxemburg-Oberschule in Dessau, wo ich 1954 das Abitur bestand. Im Sommer 1955 legte ich die Zusatzprüfung zum Ostabitur am Goethe-Gymnasium in Berlin-Wilmersdorf ab. Im Mai 1962 begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin, wo ich 1963 das Vorphysikum und 1965 das Physikum bestand. Die klinischen Semester absolvierte ich ebenfalls an der Freien Universität Berlin, im Oktober 1968 Studienabschluß mit dem Staatsexamen. Danach arbeitete ich als Medizinalassistentin im Bereich der Labordiagnostik, der Inneren Medizin, Gynäkologie, Chirurgie, sowie der Anästhesie, der Ophthalmologie und Radiologie.